

*Zellschädigungen der Leber, toxisch oder durch Viren verursacht, können zum programmierten Zelltod (Apoptose) führen. Bei der Apoptose kommt es zur Freisetzung von Entzündungsstoffen, die das Immunsystem aktivieren. Hieraus entsteht ein *circulus vitiosus*, der letztendlich in einer narbigen Veränderung von Lebergewebe (Leberzirrhose) resultiert.*

Sterbende Leberzellen

Die Bedeutung des Zelltodes bei Lebererkrankungen

Von Guido Gerken und Ali Canbay

Der programmierte Zelltod – der in Fachkreisen als „Apoptose“ bezeichnet wird – stellt die häufigste Form von Zelltod im Organismus dar. Dabei wird, genetisch kontrolliert, innerhalb weniger Minuten die Zelle vollständig eliminiert. Dieses natürliche Phänomen ist für den Erhalt des Organismus von großer Wichtigkeit.

Zum Zelluntergang durch Apoptose kommt es sowohl unter normalen (physiologischen) als auch unter krankhaften (pathologischen) Bedingungen. Die natürliche Apoptose, wie bei der Entwicklung der Embryonen verläuft selektiv und zeitlich kontrolliert in einer begrenzten Anzahl von Zellen ab. So führt zum Beispiel bei der Entwicklung der Gliedmaßen der apoptotische Zelluntergang zum Absterben der Zellen in den Finger- und Zehenzwischenräumen und somit zur Ausbildung der endgültigen Form von Händen und Füßen. Auch kommt der physiologischen Apoptose eine entscheidende Rolle im Immunsys-

tem bei der Elimination derjenigen Lymphozyten zu, die ansonsten Autoimmunreaktionen auslösen würden¹.

Die Apoptose ist durch bestimmte Veränderungen der Zellen gekennzeichnet: Chromatin-Kondensation, DNA-Fragmentation und Zellschrumpfung mit Ausbildung von membranumschlossenen Vesikeln, den so genannten „apoptotic bodies“². In der Frühphase der Apoptose verliert die Zytoplasmamembran der betroffenen Zelle ihre Asymmetrie. Ein zentraler Vorgang ist hierbei die Verschiebung von Phosphatidylserin (PS) zur äußeren Membranseite. Diese Veränderung dient als frühes „friss mich“ (eat-me)-Signal für die Phagozytose. Als Phagozytose bezeichnet man die Aufnahme abgestorbener Zellen in eine einzelne Fresszelle (Phagozyt). Gleichzeitig scheiden apoptotische Zellen Lipidprodukte aus, welche zur chemotaktischen Anlockung von Phagozyten (Makrophagen, Dendritische Zellen, Kupffer-Zellen und so

weiter) führen. Phagozyten können relativ schnell vor allem mittels ihres PS-Rezeptors (PS-R), aber auch über andere Rezeptoren (so genannte Klasse A- und B-Scavenger-Rezeptoren sowie ihrer $\alpha\beta3$ - und $\alpha\beta5$ -Integrine), die Membranoberfläche einer apoptotischen Zelle erkennen und die Zelle dann aufnehmen³ (Abb. 1).

Die effiziente Beseitigung dieser „apoptotic bodies“ durch die Phagozyten verhindert die Aktivierung von Immunzellen und damit auch eine Immunantwort mit negativen Konsequenzen. Diese Form der Apoptose führt nicht zu einer Entzündung und damit auch zu keiner Schädigung des angrenzenden Funktionsgewebes. Die krankheitsbedingte Apoptose hingegen läuft unselektiv und zeitlich unkontrolliert sowie zumeist chronisch ab und betrifft eine große Zahl von Zellen. Diese Form führt zur Aktivierung einer Immunantwort sowie zur Schädigung des Funktionsgewebes eines betroffenen Organs oder Gewebes⁴.



Guido Cerken Foto: Timo Bobert

Mechanismus der Apoptose

Voraussetzung für die Entwicklung neuer Therapieoptionen ist ein tieferes Verständnis der Vorgänge, die sich während der Apoptose in der Zelle abspielen. Obwohl die Apoptose über unterschiedliche Mechanismen aktiviert werden kann, erweisen sich zwei von ihnen als von besonderer Bedeutung: der so genannte Death-Rezeptor-vermittelte (extrinsische) und der mitochondriale (intrinsische) Aktivierungsweg. Beide Mechanismen führen zur Aktivierung bestimmter Enzyme, das heißt der zellulären Cystein-Aspartat-Proteasen (Caspasen) und der Endonucleasen, welche für die apoptotische Zellzerlegung verantwortlich sind. Sie spalten Zellstrukturproteine und leiten die DNS-Kondensation und damit die Zellkernfragmentation ein. Am Ende dieses Prozesses steht die Bildung der „apoptotic bodies“⁵.

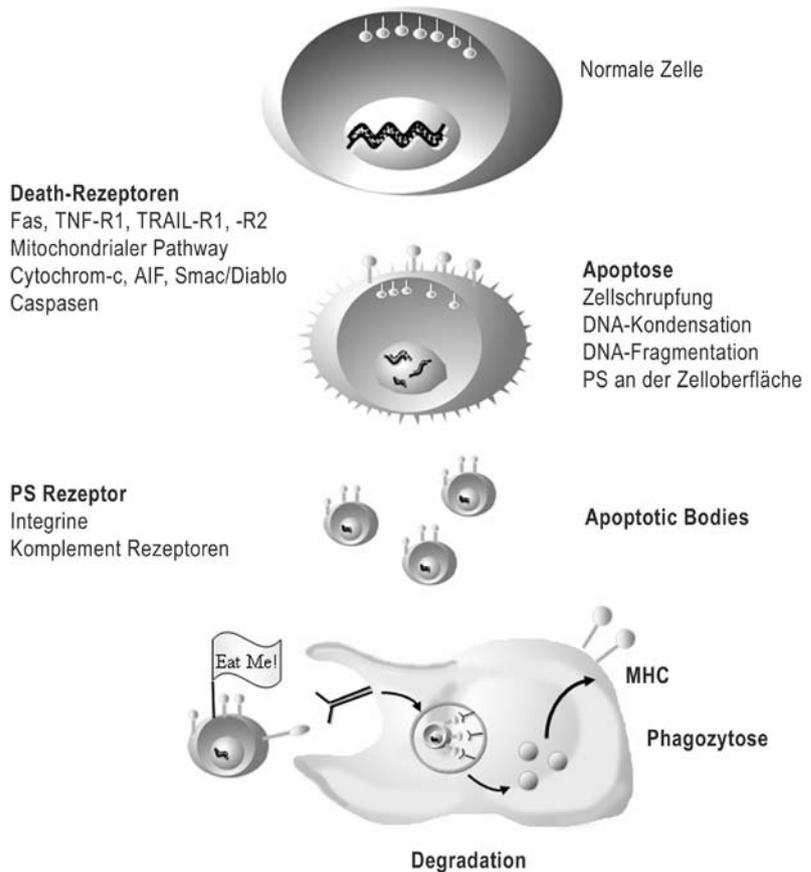
Der Death-Rezeptor-vermittelte Mechanismus erfolgt über die Gruppe der Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptoren (TNFR). Zu den wichtigen Vertretern dieser Rezeptoren bei Lebererkrankungen gehören Fas/CD95, Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptor-1 (TNFR1) und die Tumor-Nekrose-Faktor-assoziierten Apoptose induzierenden Rezeptoren 1 (DR4) und 2 (DR5). Infolge der Rezeptor/Liganden-Interaktion kommt es zur Einleitung des apoptotischen Zelluntergangs. Zu den klassischen Vertretern der aktivierenden Mediatoren gehören der Fas-Ligand (FasL/CD95L), der Tumor-Nekrose-Faktor- α (TNF- α) und der Tumor-Nekrose-Faktor-assoziierte Apoptose induzierende Ligand (TRAIL). Nach der Ligandenbindung zerfallen die Death-Rezeptoren in ihre Untereinheiten. Durch die Interaktion der Rezeptoruntereinheiten lagern sich weitere Rezeptordomänen zu Proteinclustern zusammen. Weitere Moleküle der Signaltransduktion (FADD; Fas-associated protein with death domain, TRADD, TNFR-associa-

ted death domain protein, TRAF/TNFR-associated factor, FADD und TRADD) binden an die inaktiven Initiator-Caspasen-8 und/oder -10 und führen zu deren Aktivierung. Ausreichende Konzentrationen der Initiator-Caspasen aktivieren die so genannten Effektor-Caspasen-3, -6, und -7 und leiten die Exekutivmechanismen der Apoptose ein. Gleichzeitig können die Initiator-Caspasen zu einer Spaltung und Aktivierung von Bid (proapoptotisches Protein der BH3-only Protein Gruppe) zu tBid führen, welches als aktives tBid in die Mitochondrien hineinwandert und zur weiteren Freisetzung von löslichen Faktoren (Cytochrom-c und Smac/Diablo) führt. Das Cytochrom-c bindet an das Adapter Protein Apaf-1 (apoptosis-associated factor 1) und rekrutiert Procaspase-9 in Verbindung mit ATP,

welche gemeinsam einen Komplex bilden, der als Apoptosom bezeichnet wird. Dieser Komplex spaltet die Procaspase-9 proteolytisch und führt sie somit in die aktivierte Form der Caspase-9 über, welche dann wiederum die Effektor-Caspasen-3, -6 und -7 aktiviert und damit die Apoptose einleitet^{2,5}.

Interessanterweise können Death-Rezeptoren neben der Induktion des apoptotischen Zelluntergangs auch zur Entzündung führende Signalkaskaden aktivieren und somit direkt zu einer Entzündung beitragen. Ein Beispiel ist TNF- α , das über TNF-R1 den nukleären Faktor κ B (NF- κ B) aktivieren kann, der als zentraler Transkriptionsfaktor vieler entzündungsfördernder Proteine (Zytokine) fungiert.

Hierbei kann der apoptotische Zelluntergang über verschiedene



(1) Bei der Zellschädigung kommt es zur Expression von Death(Todes)-Rezeptoren. Bei Bindung von Death-Liganden wird der Apoptosemechanismus eingeleitet. Es entstehen so genannte „apoptotic bodies“, die „eat me“-Signale exprimieren (zum Beispiel Phosphatidylserin), danach werden sie durch Phagozyten aufgenommen und „weiterverarbeitet“.

Mechanismen zur Entzündung beitragen:

(a) Bei einem experimentell hervorgerufenen unregelmäßigen apoptotischen Zelltod mit einem künstlichen Death-Liganden (Fas-Antikörper) kommt es zu einer massiven Leberschädigung mit nachfolgender Nekrose⁶. Da jedoch die Phagozytosekapazität nicht ausreicht, kommt es zum spontanen Zerfall der „apoptotic bodies“ mit paralleler Ausschüttung entzündungsfördernder Substanzen⁷.

(b) Death-Rezeptor-vermittelte Apoptose kann über die Aktivierung entzündungsfördernder Signalkaskaden zur Leberentzündung beitragen. Beispielsweise bewirken Fas-Agonisten die Expression so genannter Chemokine (MIP-2, KC), die eine Einwanderung von Entzündungszellen stimulieren⁸.

Damit steht nun fest, dass eine krankhaft gesteigerte Apoptose den Organismus schädigt.

Apoptose bei Lebererkrankungen

Die hepatozelluläre Apoptose als Form des Zelltods spielt bei allen Lebererkrankungen sowohl als Leberzellschädigungsmechanismus wie auch in der Tumorentstehung eine bedeutende Rolle^{4,9}. Daher kann eine erhöhte oder eine erniedrigte Apoptoserate in Leberzellen (Hepatozyten) und Gallengangszellen (Cholangiozyten) zu verschiedenen Erkrankungen führen. In der Tabelle 1 sind die wichtigsten Apoptose-assoziierten Lebererkrankungen zusammengestellt.

Überschießende Apoptose führt in der Leber zur Entzündung und Fibrose

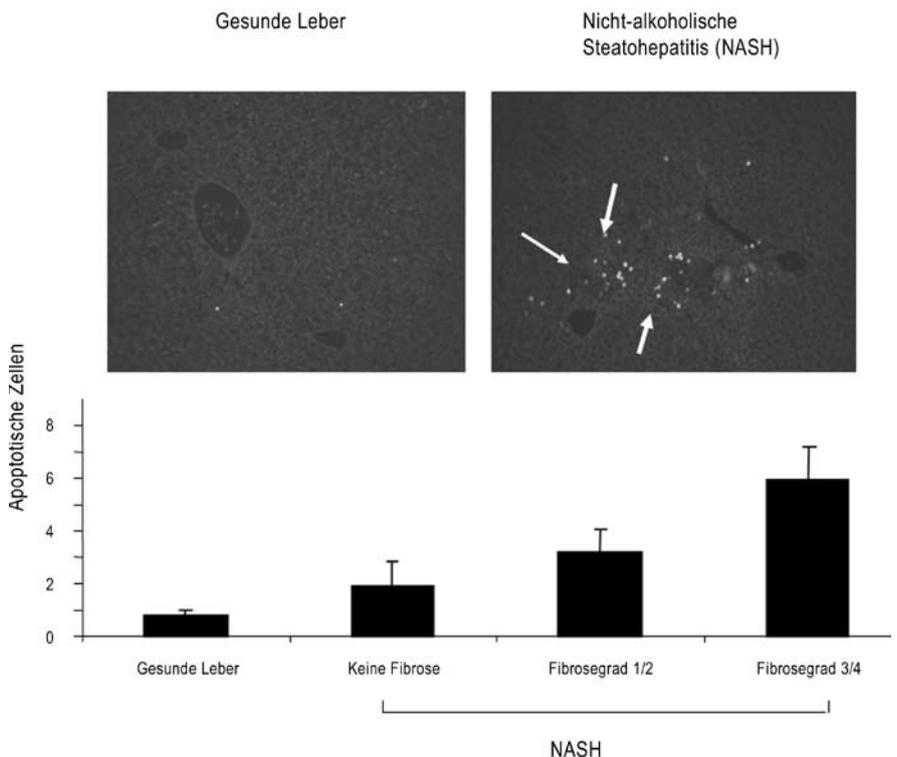
Eine überschießende Apoptose von Leberzellen spielt sowohl bei akuten als auch chronischen Lebererkrankungen eine bedeutende Rolle. Dabei ist die Leberzirrhose – womit die Umwandlung von Leberfunktionsgewebe in narbiges Bindegewebe gemeint ist – das gemeinsame

Ergebnis vieler Lebererkrankungen. Sie geht mit vielen Komplikationen einher, die bis zur Notwendigkeit einer Lebertransplantation führen können und verursacht somit hohe Kosten im Gesundheitswesen. Nach neuesten Daten geht man davon aus, dass der Apoptose bei der Initiierung der Leberentzündung und -fibrose eine weitaus bedeutendere Rolle zukommt, als früher angenommen wurde¹⁰.

Death-Rezeptoren (Fas, TNF-R1, DR5) werden bei Lebererkrankungen sehr oft durch chemisch aggressive Sauerstoffverbindungen heraufreguliert und führen zur erhöhten Anfälligkeit der Leberzellen für nachfolgende schädigende Einflüsse. Damit können die Hepatozyten durch Apoptose fördernde Stimuli – wie zum Beispiel bestimmte Medikamente (Paracetamol) oder Hepatitis-Viren (HAV, HBV, HCV) zum programmierten Zelltod und zur Freisetzung von Entzündungsmediatoren stimuliert werden. Im chronischen Zustand führt dieser Prozess zur Aktivierung

von sowohl hepatischen Sternzellen als auch Kupffer-Zellen, wodurch Apoptose und Entzündung mit Zellaktivierung im Rahmen eines circulus vitiosus aufrecht erhalten werden. Letztlich führt dieser Prozess zur „Vernarbung“ (Fibrosierung) durch das überschießend produzierte Bindegewebsprotein Kollagen¹¹.

Die Aufnahme von apoptotischen Zellen durch hepatische Sternzellen und die dadurch induzierte Kollagenproduktion wurde in vitro nachgewiesen¹². Apoptose kann somit in der Leber einen Fibrosierungsprozess induzieren. Begünstigt wird dieser Vorgang durch die Lokalisation der hepatischen Sternzellen im so genannten Disse-Raum der Leber, wo sie in direktem Kontakt mit Hepatozyten stehen. Diese experimentellen Beobachtungen wurden kürzlich durch Arbeiten mit Patienten bestätigt, die unter einer Hepatitis-C-Infektion oder einer nicht-alkoholischen Steatohepatitis (Fettleberhepatitis) (NASH) leiden (Abb. 2). Bei diesen Patienten ging eine hohe Apoptoserate mit einem



(2) Der Fibrosegrad korreliert mit der Anzahl der apoptotischen Zellen (Pfeile) im Lebergewebe.

entsprechend erhöhten Fibrosierungsgrad der Leber einher^{13,14}. Bei der durch Alkohol induzierten Leberentzündung korreliert der Schweregrad der Leberschädigung sowohl beim Menschen als auch im Tiermodell mit dem Grad der Anhäufung apoptotischer Leberzellen und bestimmter Entzündungszellen des Immunsystems. Durch eine Hemmung der Apoptose lässt sich jedoch die Einwanderung von Entzündungszellen in die Leber verhindern¹⁵.

Während des Akuten Leberversagens (ALV) kommt es infolge verschiedener Stimuli zu massivem apoptotischem Zelluntergang und somit zur ausgeprägten Leberschädigung mit fataler Leberfunktions Einschränkung. Untersuchungen sowohl im Tierexperiment als auch beim Menschen haben ergeben, dass generell der Death-Rezeptor-vermittelte apoptotische Zelluntergang beim ALV unterschiedlicher Ursache – beispielsweise Virushepatitis, medikamentös verursachte Schädigung, Morbus Wilson, dem so genannten HELLP-Syndrom (siehe unten)

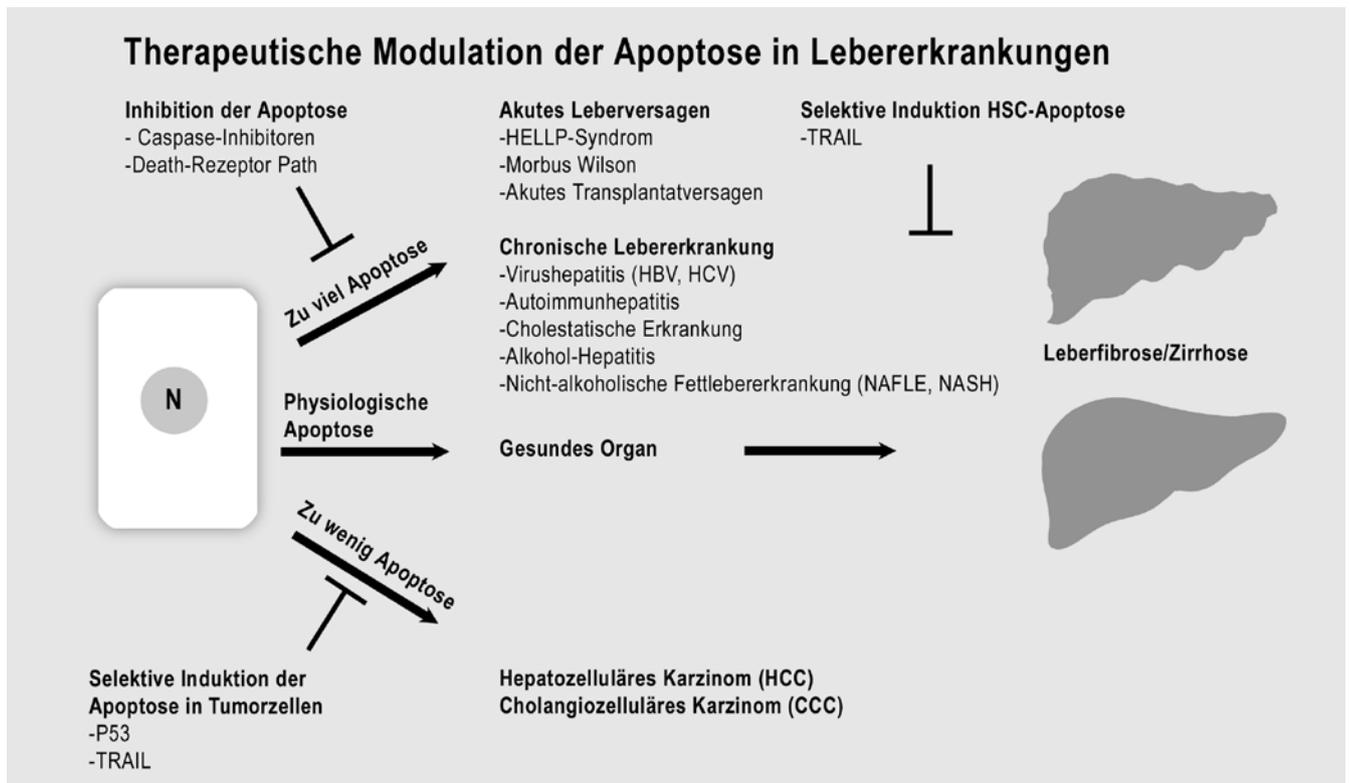
– eine wesentliche Rolle spielt. In einer klinischen Untersuchung an 17 Patienten mit einer Paracetamol-Vergiftung zeigte sich eine deutliche Erhöhung des löslichen Death-Rezeptors Fas gegenüber der gesunden Kontrollgruppe. Erst kürzlich konnte die Death-Rezeptor-vermittelte Apoptose bei Schwangeren mit HELLP-Syndrom (mit Hämolyse, erhöhten Leberenzymen und einer verringerten Anzahl an Blutplättchen) als systemischer Schädigungsmechanismus identifiziert werden. In dieser Untersuchung konnte gezeigt werden, dass der FasL in der Plazenta produziert wird, über die Blutbahn in die Leber gelangt und dort eine erhöhte Apoptoserate mit der Konsequenz des HELLP-Syndroms auslöst¹⁶.

Ein weiterer Pathomechanismus der akuten und chronischen Leberschädigung ist die immunvermittelte Apoptose. Diese kann in der Leber durch Expression von Fremdproteinen und körpereigenen Antigenen induziert werden. Zellschädigende T-Lymphozyten (CTL) sind für die antigengerichtete Zellelimination

von größter Bedeutung. Die Aktivierung der CTL erfolgt in der Leber über antigenpräsentierende Kupffer-Zellen, hepatische Sternzellen und Dendritische Zellen. Die aktivierten CTL führen über das Death-Rezeptor-vermittelte (extrinsische) System zur Apoptose der Zielzelle. Alternativ kann der Mechanismus der Apoptose durch Perforine und die Ausschüttung von Granzym-A und -B erfolgen¹⁷. Hieraus ergibt sich das charakteristische histologische Bild der Councilman-Körperchen bei der Hepatitis B oder der Peacemeal-Nekrosen bei der Autoimmunhepatitis, welche aus apoptotischen Leberzellen bestehen.

Gehemmte Apoptose: Tumorentstehung

Zu den wichtigsten und häufigsten Tumoren der Leber gehören das hepatocelluläre Karzinom (HCC) und das Gallengangskarzinom (CCC). Beide Tumore sind äußerst bösartig und führen zu einer hohen Sterblichkeitsrate. Im Folgenden wird die Rolle der Apoptose bei



(3) Therapeutische Modulation der Apoptose bei Lebererkrankungen.

diesen Tumoren dargestellt.

Das HCC ist klinisch ein sehr bösartiger Tumor mit rascher Ausbreitung und nur sehr beschränkten Therapieoptionen. Das HCC gehört weltweit zu den häufigsten Tumoren. Die wichtigsten HCC-Risikofaktoren (chronische Virushepatitis, Aflatoxin-Exposition, genetische Erkrankungen wie zum Beispiel Hämochromatose und α 1-Antitrypsin-Mangel) sind bekannt, und verschiedene molekulare Mechanismen konnten in den letzten Jahren aufgeklärt werden. Die HCC-Entwicklung ist ein in mehreren Schritten ablaufender Prozess, der mit einer Dysregulation der Apoptose („zu wenig“) und einer erhöhten Zellteilungsrate einhergeht. Insbesondere genetische Veränderungen in der Expression von Tumor hemmenden Genen, DNA-Reparaturmechanismen, Zellzyklus regulierenden Genen und Genen, welche die Apoptose regulieren sind hieran beteiligt. Zu den häufigsten Veränderungen bei HCC gehört die p53-Mutation. p53 ist das Produkt eines Tumorsuppressorgens, welches bei einer DNA-Schädigung produziert wird und der Zelle die Möglichkeit der DNA-Reparatur verleiht. Wenn jedoch die Zell-Schädigung irreparabel ist, kann p53 auch Apoptose durch die Hochregulation der proapoptischen Proteine („BH3-only-Proteine“ -Puma, Noxa, Bid, Bax) bewirken. p53 kann auch zur erhöhten Expression von Death-Rezeptoren (TRAIL-R1, Fas) und -Liganden (TRAIL, FasL) führen und somit den apoptotischen Zelluntergang einleiten¹⁸.

Das Tumorsuppressorgen p53 bietet somit einen effektiven Mechanismus, den Organismus vor krankhaften genetischen Veränderungen zu schützen. Eine p53-Dysregulation ermöglicht der Tumorzelle, dem programmierten Zelltod zu entgehen. Dies führt zur Entwicklung einer Vermehrung der Tumorzellen. So bewirken viele Chemotherapeutika eine Schädigung der DNA der Tumorzellen und aktivieren den

p53-Mechanismus, welches dann zur Apoptose führt. Basierend auf diesen Erkenntnissen bietet die Einbringung (Transfektion) adenoviraler Vektoren, mit so genanntem „Wildtyp-p53“ in die Tumorzelle eine potenzielle Therapieoption.

Eine Veränderung in dem extrinsischen (Death-Rezeptor) Apoptosemechanismus, die auch häufig bei vielen Tumoren (wie dem HCC) beobachtet wird, ist die verringerte Expression des Death-Rezeptors Fas bei gleichzeitiger Expression des Death-Liganden (FasL). Diese Konstellation führt nicht nur zu einer Abwehr, sondern auch zum Angriff auf die Immunzellen (T-Lymphozyten, NKT-Zellen und so weiter). In mehreren klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass eine komplette oder partielle Reduktion der Fas-Expression mit einer schlechten Prognose einherging. Da die Immunzellen nicht nur über den Weg der Fas/FasL-Interaktion Apoptose induzieren, sondern auch über andere Death-Rezeptoren und andere Mechanismen, wie zum Beispiel via Perforin/Granzym, können die Tumorzellen dem Immunsystem nicht ausschließlich über diese Mechanismen ausweichen. Tatsächlich konnte gezeigt werden, dass das anti-apoptische Protein Bcl-XL im hepatozellulären Karzinom überexprimiert wird und somit den mitochondrialen Weg der Apoptose blockiert. Damit bietet die Modulation des antiapoptischen Proteins Bcl-XL einen therapeutischen Ansatzpunkt.

Das Cholangiozelluläre Karzinom (CCC) repräsentiert ebenfalls einen extrem bösartigen Tumor, dessen Ursprung in den Gallengangsepithelzellen liegt und das eine hohe Aggressivität mit einer deutlich schlechten Prognose aufweist. Die Cholangiozellulären Karzinome wachsen zu 20 bis 25 Prozent intrahepatisch (ICC) und zu 75 bis 80 Prozent extrahepatisch (ECC)¹⁹. Die Differenzierung ist ratsam, da der Ursprung zu unterschiedlichen klinischen und therapeutischen Verläufen

Erhöhte Apoptose

Virushepatitis
Akutes Leberversagen
Alkoholhepatitis
Nicht-alkoholische Steatohepatitis
Autoimmunhepatitis
Morbus Wilson
HELPP-Syndrom

Verringerte Apoptose

Hepatozelluläres Karzinom (HCC)
Cholangiozelluläres Karzinom (CCC)

(4) Apoptose-assoziierte Lebererkrankungen.

führt. Weltweit nimmt die Häufigkeit der ICC zu, wohingegen die der ECC eher abnimmt¹⁹. Die ICC entwickeln sich aus den Epithelzellen der kleinen Gallengänge und weisen intrahepatische Schädigungen auf, wohingegen sich die ECC aus den größeren Gallengängen entwickeln. Die molekulare Pathogenese von CCC ist jedoch bisher nur wenig untersucht.

Risikofaktoren für die Entwicklung von CCC sind, neben seltenen parasitären Erkrankungen der Gallenwege (Beispiele hierfür sind: Clonorchis sinensis, Opisthorchis viverrini vor allem im asiatischem Raum), vor allem chronische bakterielle Infektionen des Gallenwegsystems, welche zu einer Abflussstörung der Galle führen und somit ein hohes Risiko für chronische bakterielle Cholangitiden beinhalten. So zum Beispiel bei Patienten mit einer primär sklerosierenden Cholangitis (PSC) oder auch durch Gallensteine. Etwa acht bis zwanzig Prozent der Patienten mit einer PSC entwickeln im Verlauf ihrer Erkrankung eine CCC, typischerweise in relativ jungem Alter (30 bis 40 Jahre). Rauchen erhöht bei Patienten mit einer PSC signifikant das Risiko für die Entwicklung eines CCC.

Die Ursache des CCC ist noch ungeklärt. Möglicherweise tragen genetische und Umweltfaktoren zu

seiner Entwicklung/Entstehung bei. Zwar gibt es eine Reihe von genetischen Veränderungen in diesen Tumoren, jedoch legen experimentelle Untersuchungen nahe, ein Überwiegen der anti-apoptischen Moleküle wie der Gene Bcl-2, Mcl-1, p16 und p53 zu vermuten. Gallengangepithelzellen exprimieren den Fas-Rezeptor und bei Gabe von künstlichen Death-Liganden (Fas-Antikörper) kommt es zur Induktion des apoptotischen Zelltodes. Die Tumorzellen hingegen sind gegenüber dem Death-Liganden nicht anfällig^{20,21}.

Somit könnte die Modulation der Death-Rezeptor Signaltransduktion und der anti-apoptischen Proteine einen Ansatzpunkt zur Entwicklung neuer, effektiverer Chemotherapeutika ergeben (Abb. 4).

Zusammenfassung

Die Apoptose stellt die häufigste physiologische Form von Zelltod im Organismus dar, welche innerhalb weniger Minuten genetisch kontrolliert abläuft und zur Bildung von „apoptotic bodies“ führt, die dann von den Phagozyten aufgenommen werden. Die Aktivierung des Apoptosemechanismus erfolgt hauptsächlich über zwei Aktivierungswege: den Death-Rezeptor vermittelten (extrinsischen) und den mitochondrialen (intrinsischen) Aktivierungsweg. Beide Mechanismen münden in die Aktivierung bestimmter Enzyme, die zellulären Cystein-Aspartat-Proteasen (Caspasen), welche die apoptotische Zellzerlegung einleiten. Die krankheitsbedingte (pathologische) überschießende Apoptose hingegen läuft unselektiv und zeitlich unkontrolliert sowie zumeist chronisch ab und betrifft eine große Anzahl von Zellen. Diese Form der Apoptose spielt bei der Entwicklung von Lebererkrankungen eine bedeutende Rolle. Neue Ergebnisse zeigen einen unmittelbaren Zusammenhang zwischen der pathologischen Apoptose, der Entzündung und einer Fibrosierung der Leber. Im Gegensatz dazu

führt eine insuffiziente (gehemmte) Apoptose zur Entstehung und Progression von Leber- und Gallengangtumoren. Durch ein tieferes Verständnis der zugrunde liegenden molekularen Mechanismen der hepatozellulären Apoptose ergeben sich neue therapeutische Konzepte, welche durch spezifische Inhibition oder Induktion der Apoptose den Verlauf der Lebererkrankung positiv beeinflussen können.

Summary

Apoptosis represents a physiological way to eliminate cells. Under these conditions, apoptosis occurs in a controlled environment, where dying cells (apoptotic bodies) are promptly removed by phagocytosis. Apoptosis mainly occurs via two signaling pathways: a death-receptor (extrinsic pathway) or mitochondria-mediated (intrinsic pathway). The cysteine proteases (caspases) are key executors of the apoptotic program and are activated by both pathways (extrinsic and intrinsic). Apoptosis, however, is also a common feature of a wide variety of liver diseases. Excessive and sustained apoptosis have been linked to the development of hepatic inflammation and fibrosis. In contrast, insufficient apoptosis has been associated with the development and progression of tumors of the liver and biliary tree. Thus, identification of target molecules involved in apoptosis may offer new therapeutic options (pharmacological or gene-mediated) in patients with liver diseases.

Anmerkungen/Literatur

- 1) Kramer, P.H.: CD95's deadly mission in the immune system, in *Nature* 2000/407(6805), 789-95.
- 2) Hengartner, M.O.: The biochemistry of apoptosis, in *Nature* 2000/407(6805), 770-6.
- 3) Henson, P.M., Bratton, D.L., Fadok, V.A.: The phosphatidylserine receptor: a crucial molecular switch? in *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001; 2(8), 627-33.

- 4) Guicciardi, M.E., Gores, G.J.: Apoptosis: a mechanism of acute and chronic liver injury, in *Gut* 2005/54(7), 1024-33.
- 5) Green, D.R., Reed, J.C.: Mitochondria and apoptosis, in *Science* 1998/281(5381), 1309-12.
- 6) Ogasawara, J., Watanabe-Fukunaga, R., Adachi, M., et al.: Lethal effect of the anti-Fas antibody in mice, in *Nature* 1993; 364(6440), 806-9.
- 7) Patel, T., Roberts, L.R., Jones, B.A., Gores, G.J.: Dysregulation of apoptosis as a mechanism of liver disease: an overview, in *Semin Liver Dis* 1998/18(2), 105-14.
- 8) Canbay, A., Guicciardi, M.E., Higuchi, H., et al.: Cathepsin B inactivation attenuates hepatic injury and fibrosis during cholestasis, in *J Clin Invest* 2003/112(2), 152-9.
- 9) Galle, P.R., Kramer, P.H.: CD95-induced apoptosis in human liver disease, in *Semin Liver Dis* 1998/18(2), 141-51.
- 10) Canbay, A., Higuchi, H., Bronk, S.F., Taniai, M., Sebo, T.J., Gores, G.J.: Fas enhances fibrogenesis in the bile duct ligated mouse: a link between apoptosis and fibrosis, in *Gastroenterology* 2002/123(4), 1323-30.
- 11) Canbay, A., Friedman, S., Gores, G., Hebebrand, J.: Apoptosis: the nexus of liver injury and fibrosis, in *Hepatology* 2004/39(2), 273-8.
- 12) Canbay, A., Taimr, P., Torok, N., Higuchi, H., Friedman, S., Gores, G.J.: Apoptotic body engulfment by a human stellate cell line is profibrogenic, in *Lab Invest* 2003/83(5), 655-63.
- 13) Feldstein, A.E., Canbay, A., Angulo, P., et al.: Hepatocyte apoptosis and fas expression are prominent features of human nonalcoholic steatohepatitis, in *Gastroenterology* 2003/125(2), 437-43.
- 14) Bantel, H., Luger, A., Heidemann, J., et al.: Detection of apoptotic caspase activation in sera from patients with chronic HCV infection is associated with fibrotic liver injury, in *Hepatology* 2004/40(5), 1078-87.
- 15) Jaeschke, H.: Inflammation in response to hepatocellular apoptosis, in *Hepatology* 2002/35(4), 964-6.
- 16) Strand, S., Strand, D., Seufert, R., et al.: Placenta-derived CD95 ligand causes liver damage in hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome, in *Gastroenterology* 2004/126(3), 849-58.
- 17) Crispe, I.N.: Hepatic T cells and liver tolerance, in *Nat Rev Immunol* 2003/3(1), 51-62.
- 18) Roberts, L.R., Gores, G.J.: Hepatocellular carcinoma: molecular pathways and new therapeutic targets, in *Semin Liver Dis* 2005/25(2), 212-25.
- 19) Shaib YH, Davila JA, McGlynn K, El-Serag HB: Rising incidence of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a true increase? *J Hepatol* 2004; 40(3): 472-7.
- 20) Lazaridis, K.N., Gores, G.J.: Cholangiocarcinoma, in *Gastroenterology* 2005/128(6), 1655-67.
- 21) Gores, G.J.: A spotlight on cholangiocarcinoma, in *Gastroenterology* 2003/125(5), 1536-8.

Die Autoren

Ali E. Canbay, 1969 in Malatya/Türkei geboren, hat seine Teil-Approbation als Arzt

1997 nach dem Studium der Medizin an der Semmelweis-Universität Budapest (1991 bis 1993) und an der Ruhr-Universität Bochum (1993 bis 1997) erhalten. Seine Dissertation verfasste er über das Thema „Sonographie und Szintigraphie in der Diagnose der Zystadenolymphome der Parotis (Warthins Tumor)“. Seit Februar 1998 ist Canbay am Zentrum für Innere Medizin am Universitätsklinikum Essen tätig. Von 2001 bis 2003 war er DAAD-Stipendiat in der Abteilung Gastroenterologie und Hepatologie (Direktor: Prof. G.J. Gores) an der Mayo-Klinik in Rochester, Minnesota, USA und arbeitete dort zum Thema „Die Rolle der Apoptose in der Leberfibrogenese“. Canbay ist seit Januar 2004 wieder in der Abteilung Gastroenterologie und Hepatologie des Universitätsklinikums Essen. Ali Canbay wurde 2004 zum besten Nachwuchswissenschaftler der Mayo-Klinik gewählt und mit dem Edward-Kendall-Award ausgezeichnet. Weiterhin gehört Canbay zu den HepNet-Preisträgern 2005 und wurde zum Emerging Leader Programm in der Gastroenterologie 2005 gewählt. Im Rahmen seiner Forschungen arbeitete er zur Rolle der Apoptose und Fibrogenese bei der nichtalkoholischen Fettlebererkrankung, beim akuten Lebersversagen und beim Cholangiokarzinom.

Guido Gerken studierte von 1971 bis 1977 Medizin an der Johannes-Gutenberg Universität in Mainz. 1977 erfolgte seine Approbation als Arzt, 1987 wurde er Arzt für Innere Medizin. Von 1988 bis 1989 forschte er an der Abteilung für Molekularbiologie und Hepatokarzinogenese am Institut Pasteur in Paris, Frankreich. Im Jahre 1990 erhielt Gerken die Venia legendi für das Fach Innere Medizin an der Universität Mainz. Oberarzt an der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universität Mainz war Guido Gerken von 1990 bis 1995. 1991 wurde er Facharzt für Gastroenterologie und Hepatologie, 1996 folgte die Ernennung zum Professor der Universität Mainz. Daneben war er von 1981 bis 1998 Wissenschaftlicher Assistent an der I. Med. Klinik und Poliklinik der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz und von 1995 bis 1998 Leitender Oberarzt an der I. Med. Klinik und Poliklinik der Universität Mainz. Seit 1998 ist er Lehrstuhlinhaber und Direktor der Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Zentrum Innere Medizin, Universitätsklinikum Essen. Im Jahr 2005 wurde Guido Gerken Geschäftsführender Direktor des Zentrums für Innere Medizin am Universitätsklinikum in Essen mit den Schwerpunkten Innere Medizin, Gastroenterologie, Hepatologie, Endoskopie, Therapie der Virushepatitiden, Lebertransplantation, Chronisch entzündliche Darmerkrankungen und Autoimmunität. Guido Gerken leitete verschiedene DFG-Projekte, auch in Sonderforschungsbereichen. Zudem hat er seit 1998 als Forschungsgruppenleiter in der Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie am Universitätsklinikum Essen mehr als 20 klinische Studien betreut. Seit 2002 ist Gerken Projektleiter und stellvertretender Vorstand des HepNet-West/nationales Kompetenznetzwerk für virale Hepatitis in Essen und Bochum.



Sterbende Leberzellen

Gerken, Guido; Canbay, Ali E.

In: UNIKATE: Berichte aus Forschung und Lehre / Heft 27 (2006)

Dieser Text wird über DuEPublico, dem Dokumenten- und Publikationsserver der Universität Duisburg-Essen, zur Verfügung gestellt.

Die hier veröffentlichte Version der E-Publikation kann von einer eventuell ebenfalls veröffentlichten Verlagsversion abweichen.

URN: [urn:nbn:de:hbz:464-20190314-152843-0](https://nbn-resolving.org/urn:nbn:de:hbz:464-20190314-152843-0)

Link: <https://duepublico.uni-duisburg-essen.de:443/servlets/DocumentServlet?id=48365>

Rechtliche Vermerke:

Sofern nicht im Inhalt ausdrücklich anders gekennzeichnet, liegen alle Nutzungsrechte bei den Urhebern bzw. Herausgebern. Nutzung - ausgenommen anwendbare Schrankenregelungen des Urheberrechts - nur mit deren Genehmigung.

Quelle: Druckausg. erschienen bei ESSENER UNIKATE 27, 2006, ISBN 3934359272